Lane Medical Library

ERFAHRUNGEN MIT VOLUNTAL; ZUGLEICH EIN BEITRAG ZUR OBJEKTIVEN PRÜFUNG VON SCHLAFMITTELN

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

BAYERISCHEN FRIEDRICH-ALEXANDERS-UNIVERSITÄT

ERLANGEN

VORGELEGT VON

ADOLF GREVE

AUS ALSDORF, KREIS AACHEN

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG:

18. JANUAR 1926

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1926

REFERENT: PROFESSOR DR. L. R. MÜLLER

DEKAN: PROFESSOR DR. REINMÖLLER

SONDERABDRUCK AUS:
„ZEITSCHRIFT FÜR KLINISCHE MEDIZIN". BD. 102

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154019_0162

Von den *Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer u. Co., Leverkusen,* wurde vor einiger Zeit unter der Bezeichnung „Voluntal" ein neues Schlafmittel in den Handel gebracht. Dieses aus dem Laboratorium von *R. Willstätter* stammende Voluntal ist seiner chemischen Zusammensetzung nach das Urethan eines gechlorten Alkohols und steht als Trichloräthylurethan zwischen dem Chloral und dem Urethan. Die pharmakologische Prüfung im Tierversuch durch *W. Straub* ergab, daß Voluntal ein chemisch harmloses leichtes Schlafmittel ist, das im Organismus vollständig aufgearbeitet wird.

Die bisherigen klinischen Untersuchungen brachten folgende Resultate:

Hauptmann (Freiburg i. Br.) betont vor allem die ausgezeichnete Bekömmlichkeit des Mittels. In Fällen leichter Schlaflosigkeit sei mit Dosen von 0,5—1,0 ein leichter, ca 5 Stunden dauernder Schlaf zu erzielen; allerdings trete die Wirkung erst nach 2 Stunden ein. Weniger günstig waren die Erfolge bei schwerer Schlafstörung. Dosen unter 1,0 waren wirkungslos, und um einen 4—5stündigen Schlaf zu ersetzen, mußte man schon bis zu 2,0 verabreichen. In Fällen schwerer organischer Schlafstörung erreichte man selbst mit diesen Dosen nur eine geringe Wirkung. Dagegen anerkennt *Hauptmann* die gute sedative Wirkung des Voluntals.

Günstig berichtet auch *v. Miltner* (München) über das Mittel; jedoch engt er die Indikation des Voluntals insofern ein, als nur schmerzfreie Patienten in der gewünschten Weise reagieren.

Ausgiebig erprobt wurde Voluntal von *A. Hanse* (Kiel). Bei funktionellen Neurosen erzielte er mit 1,0 eine gute Wirkung. Vor allem Depressive reagieren auf Voluntal günstig. Bei einem Vergleich mit der Schlafwirkung des Veronals und Sulfonals ergab sich, daß bei 1,0 Voluntal die Schlafwirkung zwischen 0,5 Veronal und 1,0 Sulfonal steht.

Hirschfeld (Berlin) berichtet, daß 0,5—1,0 Voluntal als Einschlafmittel gute Dienste leistet. Vor allem sei die sedative Wirkung in Gaben von 0,25—0,5 recht günstig. Dagegen sei es bei Schmerzen wirkungslos.

Mattauschek, Fuchs, Biach halten die „neurasthenische" Schlaflosigkeit für das eigentliche Indikationsgebiet des Voluntals. Als Sedativum verdiene es als bromfreies Präparat weitgehendste Beachtung und Verwendung.

Schuh (Nürnberg) verordnete Voluntal in Dosen bis zu 2,0 — in einem Falle 3,0 —. Es erwies sich auch in Kombination mit anderen Medikamenten sehr brauchbar, ohne unangenehme Nachwirkungen hervorzurufen.

Umber (Berlin) lobt Voluntal als harmloses, gut wirkendes Einschlafmittel und Sedativum.

Eigene Untersuchungen.

A. Klinische Beobachtungen.

Unsere eigenen Erfahrungen zeigten, daß Voluntal eine bemerkenswerte sedative Wirkung hat. Bei einem Arteriosklerotiker mit Anfällen von Schwindel und Bewußtlosigkeit, die stets durch starke psychische Erregungszustände und stenokardische Beschwerden eingeleitet wurden, gelang es, schon bei 1,0 Voluntal die Erregungszustände zu beseitigen und die Anfälle in ihrer Intensität und Frequenz herabzusetzen. In einigen Fällen leichter Schlafstörung auf nervöser Grundlage, besonders bei nervöser Überreiztheit und Übermüdung, vermochte Voluntal schon in Gaben von 1,0 einen nach Angabe der Patienten mehrstündigen Schlaf herbeizuführen. Nie kam es zu Magen-Darmstörungen, niemals traten unangenehme Sensationen, Arhythmie oder Pulsbeschleunigung auf. Überhaupt leistete Voluntal bei *Herzkranken* gute Dienste.

Fall 1. Christian A., 57 Jahre alt. Die Anamnese ergibt: Früher nie ernstlich krank. Anläßlich einer Militärübung (im Kriege) wurde ein Herzfehler festgestellt, der damals offenbar kompensiert war. Vor 3 Jahren stenokardische Anfälle; seitdem dauernder Gebrauch von Herzmitteln. Seit März 1924 Anfälle von Atemnot, Angstgefühl, Beklemmung höchsten Grades. Aufnahme in die Klinik. Die Untersuchung ergibt: Schrumpfniere, Kreislauf dekompensiert, Hypertrophie und starke Dilatation des Herzens nach rechts und links, Leberschwellung, leichter Ascites, Ödeme an den untern Extremitäten. Patient erhielt Voluntal; darauf folgte guter Schlaf, obwohl bisher stets hartnäckige Schlaflosigkeit bestanden hatte. Im allgemeinen genügte 1 Tablette zu 0,5. Zwar verschaffte Luminal und Chloralhydrat Erleichterung, aber es war mit unangenehmen Nachwirkungen verbunden, während Patient mit Voluntal einen nach Angabe ebenso tiefen Schlaf und am andern Morgen deutliches Erholungsgefühl hatte. Voluntal wurde *monatelang* in Dosen von 0,5—1,0 gegeben mit scheinbar gleich guter Wirkung. Es trat jedenfalls keine nachweisbare Gewöhnung ein, obwohl die Dosis nicht erhöht worden war.

Fall 2. Johann K., 53 Jahre alt. Diagnose: Polyserositis tuberculosa, schwielige Perikarditis; ausgedehnte Stauungserscheinungen. Besonders zu Anfang deutliche Zeichen der Herzinsuffizienz. Heftige stenokardische Anfälle mit ausgeprägter Headscher Zone im Bereich der linksseitigen Rippen, der linken Schulter, des linken Armes. Die Anfälle wurden durch Hexeton intravenös gut beeinflußt; außerdem wurde fortlaufend Voluntal 1,0 gegeben, worauf die Anfälle bei Nacht gar nicht mehr, bei Tag seltener und in geringerem Grade auftraten.

Fall 3. Hermann B., 47 Jahre alt; starker neurasthenischer Einschlag. Als Kind nie krank; mit 25 Jahren Gelenkrheumatismus. Im Felde 1915 erste leichte Insuffizienzerscheinungen des Herzens, die sich 1919 verschlimmerten, stenokardische Anfälle. 1923 anschließend an erneuten Gelenkrheumatismus gehäufte Anfälle. Aufnahme in die Klinik am 7. V. 1924. Heftige Stenokardien mit Ver-

nichtungsgefühl, Schmerzen über dem Sternum und Atemnot. Anfälle halten stundenlang an und treten auch des Nachts auf.

Befund: Kreislauf dekompensiert, Pulsus irregularis perpetuus, schwaches systolisches Geräusch an der Spitze. Orthodiagramm: nach rechts 6,8 cm, nach links 11,3 cm, diagonal 19,8 cm.

8. V. 1924. Gegen Abend heftige Beklemmung, „so als ob Magen und Eingeweide auf Herz und Lunge drückten und das Herz keinen Raum zum Schlagen habe"; dabei besteht heftige Atemnot. Auf Nitroglycerin Besserung, jedoch nicht anhaltend. Abends 1 g Voluntal; nach 1—$1^1/_2$ Stunden Abebben der Beschwerden, Schläfrigkeit. Patient erwacht am andern Morgen erfrischt: „Habe seit Wochen nicht mehr so gut geschlafen." Allerdings traten später erneute Anfälle auf, die durch das im wesentlichen hier wohl sedativ wirkende Voluntal nicht mehr so gut beeinflußt wurden und die Anwendung spezifischer Herzmittel erforderten.

B. Experimentelle Prüfung.

Die klinische Untersuchung eines Schlafmittels bringt den Untersucher in eine weitgehende Abhängigkeit vom Patienten und Pflegepersonal, auf deren mehr oder weniger subjektive Aussagen er angewiesen ist. Infolgedessen machte sich schon seit längerer Zeit das Bedürfnis nach einer objektiven und dabei einfachen Untersuchungsmethode geltend. Das Wesentliche einer solchen Methode besteht in der Bestimmung der Schlaftiefe. Als Maßstab derselben benützten *Kohlschütter*, *Michelson* und *Czerny* die Größe der Weckreize, die teils akustisch, optisch oder auf elektrischem Wege gegeben wurden. Eine andere Methode gründete *H. Straub* auf das *Haldane-Priestley*sche Verfahren. Im Schlafe nämlich steigt die alveolare CO_2-Spannung als Ausdruck der verminderten Erregbarkeit des Atemzentrums. (Vgl. auch *G. Endres*, Atmungsregulation und Blutreaktion im Schlaf. Biochem. Zeitschr. **142**, H. 1/2. 1923.)

Allerdings kann die CO_2-Spannung nur so lange als Maßstab der Erregbarkeit des Atemzentrums gelten, als die chemisch gebundene Kohlensäure des Blutes die gleiche bleibt, oder mit anderen Worten, solange die eigentlich das Atemzentrum beeinflussende H-Ionenkonzentration der Größe der CO_2 in der Alveolarluft proportional gesetzt werden kann, wie aus der Formel von *Hasselbalch* $(H^+) = K \frac{CO_2}{NaHCO_3}$ hervorgeht. Tatsächlich ist nach Beobachtungen von *H. Straub* u. a. diese Voraussetzung im Schlafe mit genügender Annäherung erfüllt, da die chemisch gebundene CO_2 (im Nenner der Formel) praktisch konstant bleibt.

Nun vermögen aber weder die Methode der Weckreize noch das Haldane-Priestleysche Verfahren ein genaues Bild der Veränderungen während des Schlafes zu geben, weil die Untersuchungen nicht fortlaufend unter den gleichen Bedingungen während einer Schlafperiode gemacht werden können. Vielmehr wird in wiederholten Versuchen die Versuchsperson aufgeweckt und dadurch eine Änderung des Schlafes selbst als auch eine unvermeidbare psychische Einstellung bedingt.

Es ist das Verdienst *W. Trendelenburgs*, ein fast widerstandslos spielendes Ventil für ausschließliche Nasenatmung angegeben zu haben. Dasselbe gewährleistet einen durch die Versuchsanordnung und die Versuche selbst so gut wie gar nicht beeinträchtigten Schlaf. Allerdings müssen bei dieser Methode etwas zu niedrige Werte in Kauf genommen werden, so daß die erhaltenen Zahlen nicht ohne weiteres zu absoluten Messungen, z. B. (H^+)-Bestimmungen verwandt werden

können. Der Vorteil der kontinuierlichen Messungen der Alveolarluft unter natürlichen Bedingungen des Schlafes kompensiert jedoch diesen Mangel ausreichend. Es muß zugegeben werden, daß durch unzulängliche Atmung der Versuchsperson Fehler bei der Ventilmethode entstehen können. Auf der anderen Seite ist sicher, daß diese um so weniger ins Gewicht fallen, je tiefer der Schlaf ist. Eine weitere Fehlerquelle, die auf Abrutschen oder ungenügendem Sitz der Ventile beruhen könnte, tritt gleichfalls mit zunehmender Ruhe des Patienten im Schlaf zurück.

Die mit Hilfe dieser Methode angestellten Untersuchungen des normalen Schlafes (*Baß* und *Herr*) bestätigten die Feststellung *H. Straubs*, daß die CO_2-Spannung in der Alveolarluft während der Nachmittags- und Abendstunden zunimmt. Sie zeigten des weiteren, daß die CO_2-Werte nach dem Einschlafen ansteigen und am Ende der ersten Schlafstunde ihr Maximum erreichen, um dann langsam, bisweilen unter nochmaligem Anstieg auf geringere Höhe bis gegen Ende des Schlafes abzufallen, auf Werte, die niedriger sind als die Anfangswerte des Schlafes. Mitunter stellt sich noch ein Anstieg der Kurven zwischen 3 und 5 Uhr morgens ein.

Auf Grund ihrer Untersuchungen kamen *Baß* und *Herr* zu der Annahme, daß im Schlaf eine Verminderung der Erregbarkeit des Atemzentrums stattfindet und daß die Erregbarkeitsabnahme ein Maßstab für die Schlaftiefe ist.

Die Untersuchungen und die Methodik von *Baß* und *Herr* legten wir unsern eigenen über die Wirksamkeit des Voluntals als Schlafmittel zugrunde. Allerdings benutzten wir zur Messung nicht die von jenen verwandte 100-ccm-Bürette, sondern wählten eine solche von 20 ccm Inhalt, um ein kurzfristigeres Arbeiten und somit die Ausführung einer größeren Anzahl von Einzelmessungen zu ermöglichen. Die Gefahr der Absorption der CO_2, die beim Auffangen der Alveolarluft über Wasser gegeben ist, ließ sich dadurch vermeiden, daß das Wasser durch Hg ersetzt wurde.

Das zur Bestimmung des Luftdrucks nötige Präzisionsbarometer entstammte einer Stiftung der „*Notgemeinschaft*". Auf die Pinselung der Nasenschleimhaut haben wir im allgemeinen absichtlich verzichtet, da ein durch die Ventile gesetzter Reiz als weitere Belastungsprobe, der sich ein Schlafender unterzieht, im Sinne unserer Fragestellung liegt. Nur in einem Falle (Versuch IV) bestand infolge erhöhter Reizbarkeit der Versuchsperson die Notwendigkeit, mit Cocain zu anästhesieren.

Die Verabreichung des Schlafmittels erfolgte im allgemeinen erst nach Mitternacht, weil das eventuelle Zustandekommen eines ersten natürlichen Schlafgipfels abgewartet werden sollte. Nur in solchen Fällen, wo nach dem allgemeinen Verhalten ein erster Schlafgipfel von vornherein unwahrscheinlich war, geschah die Medikation schon früher.

Bei der Auswahl der Fälle begnügten wir uns nicht mit leichten Schlafstörungen, sondern wählten, um sichere objektive Unterlagen zu gewinnen, auch 2 Fälle organischer Schlaflosigkeit. In einem weiteren Versuch wurde ein bekanntes Schlafmittel, nämlich das Luminal, einer Prüfung unterzogen, um die Wirkung eines ausgesprochenen Schlafmittels mit dem Voluntal in Vergleich zu setzen.

Versuch I. Adam H. Klinische Diagnose: Zustand nach Encephalitis epidemica (Parkinsonsyndrom).

Schon einige Tage vorher wurden, wie übrigens in allen folgenden Fällen, CO_2-Bestimmungen gemacht, um die Tageswerte des Patienten zu finden und ihn an die Nasenventile zu gewöhnen.

Das Bild der Nachtkurve beherrschen besonders zu Anfang unregelmäßig remittierende Zacken als Ausdruck unruhigen Schlafes.

Die Eigentümlichkeit der Atmung, große Unregelmäßigkeit und vielfaches Seufzen war auch bei diesem Kranken mitunter zu beobachten, doch wurden solche veränderte Atemzüge nicht zur Analyse verwertet. Kurze Zeit nach dem Einschlafen findet sich eine sprunghafte Steigerung (10 Uhr), die im weiteren Verlauf durch jähen Sturz sich scharf von ihrer Umgebung abhebt und daher wohl als Andeutung einer „initialen Zacke“ (siehe unten) aufgefaßt werden dürfte. Nach dem plötzlichen Abfall bildet sich eine neue, in geringen Remissionen verlaufende Erhebung, aus der eine dominierende Zacke (12 Uhr 10 Min.) hervorragt. Sie erinnert an den von *Baß* und *Herr* beschriebenen ersten Schlafgipfel. Gleichzeitig mit dieser sprunghaften Steigerung wird auch der Schlaf ruhiger, bis Patient um

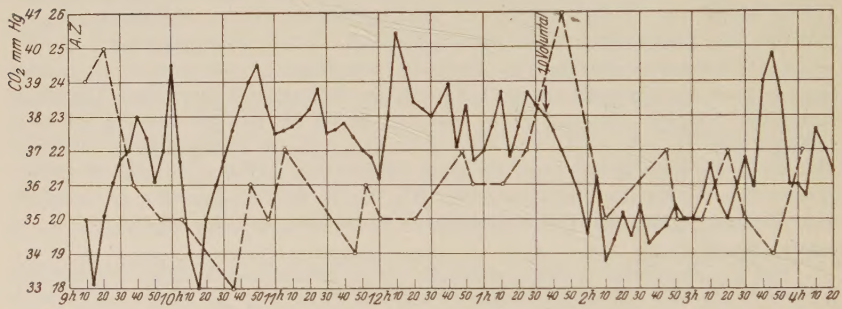

Abb. 1. Versuch I.
Abszisse: Zeit in Minuten.
Ordinate: CO_2-Spannung in mm Hg.
Alveolare CO_2-Kurve: ———. Frequenzkurve: —·— —.

1 Uhr 30 Min. aufwacht. Er gibt an, überhaupt noch nicht geschlafen zu haben. Diese auffällige Unstimmigkeit zwischen den Aussagen der Versuchsperson und den tatsächlichen Verhältnissen trat in mehreren Fällen deutlich zutage. Die Feststellung, daß selbst durchaus zuverlässige Patienten die Fähigkeit zur kritischen Beobachtung während unruhiger Schlafzeit verloren haben, läßt die Unzulänglichkeit der nur subjektiven Untersuchungsweise in deutlichem Lichte erscheinen. Wiederholt ergab die objektive Nachprüfung mit der Ventilmethode, daß auch die Angaben des Pflegepersonals nur mit Vorsicht der Beurteilung eines Schlafmittels zugrunde gelegt werden können.

Da Patient sehr unruhig und ungehalten ist, erhält er 1 Uhr 35 Min. 1,0 Voluntal. Die Alveolarkurve ist inzwischen weiter gefallen und stellt sich auf ein tiefes Niveau ein, aus dem eine steile Zacke hervorragt. Diese als steiler Gipfel hervortretende Steigerung der CO_2-Werte dürfte auf Voluntalwirkung zurückzuführen sein; jedenfalls ist der plötzliche Anstieg 2 Stunden nach Verabreichung von 1,0 Voluntal eine Bestätigung

der klinischen Beobachtung *Hauptmanns*, daß die Wirkung des Mittels nach etwa 2 Stunden eintritt.

Der durch Voluntal erzielte Effekt entspricht den Erfahrungen *Hauptmanns*, daß Voluntal in Fällen schwerer organischer Schlafstörung nur eine geringe, aber immerhin noch deutliche Wirkung zu entfalten vermag.

Die fortlaufende Messung der Atemfrequenz vermochte die schon älteren Befunde zu bestätigen, daß bei hohen CO_2-Werten die Atmung verlangsamt ist und umgekehrt. Die Beobachtung der Atemfrequenz erwies sich somit besonders geeignet, den Verlauf der alveolaren CO_2-Kurve als Ausdruck der Schlaftiefe zu überwachen. Andererseits kann bei gleichzeitig bestehender niedriger CO_2-Spannung die Verlangsamung der Atmung auf Ventilfehler hindeuten, während gesteigerte Frequenz an Erwachen denken läßt.

Versuch II. Ludwig L. Klinische Diagnose: Narkolepsie (Encephalitis?).

Bei diesem Patienten besteht Schlafumkehr: Tagsüber muß er sogar zu den Mahlzeiten geweckt und während des Essens wachgehalten werden, während er nachts munter ist, umhergeht und auf seine Entlassung drängt.

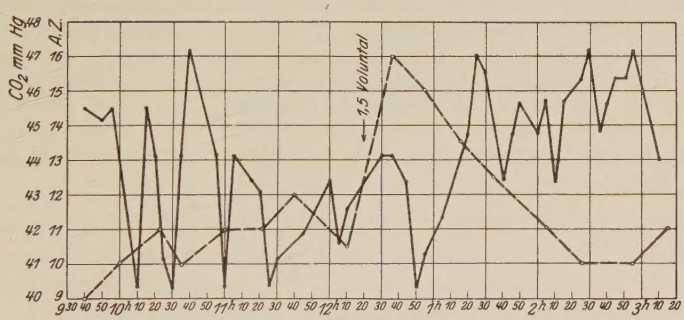

Abb. 2. Versuch II.
Abszisse: Zeit in Minuten.
Ordinate: CO_2-Spannung in mm Hg.
Alveolare CO_2-Kurve: ———. Frequenzkurve: — — —.

Die Untersuchung der Tageswerte ergibt, daß die alveolare Spannung eine beträchtliche Höhe und Schwankungsbreite aufweist, eine Tatsache, die für die Nachtkurve in erhöhtem Maße zutrifft.

Zu Anfang der Nacht besteht ein unruhiger Schlaf, der durch tief einschneidende intermittierende Zacken zum Ausdruck kommt. Die Schwankungen erinnern unwillkürlich an die Temperaturbewegungen bei septischem Fieber, ein Verhalten, das sich besonders häufig bei schwer einschlafenden und dabei ermüdeten Patienten meist zu Beginn des Schlafes, gelegentlich auch an dessen Ende beobachten ließ. Auch *H. Regelsberger* hat es bei früheren Schlafuntersuchungen mitunter gefunden und als Ausdruck einer pathologischen Einschlafhemmung gedeutet, während ein kurzer Anstieg noch vor dem ersten großen Gipfel von ihm auch bei normal schlafenden Individuen festgestellt und als „initiale Zacke" beschrieben wurde. Im weiteren Verlauf schwankt die Kurve auf

unterer Linie. Patient ist wiederholt aufgewacht und zuletzt nur noch mit großer Mühe zu bewegen, die Ventile weiterhin zu tragen. Er erhält daher 11 Uhr 20 Min. 1,5 Voluntal. Die Atemfrequenz hat unterdessen als Ausdruck der starken Affektbetonung ihr Maximum erreicht und fällt in ununterbrochener Folge ab. Mit dem Sinken der Frequenz erfolgt ein rascher Anstieg der CO_2-Spannung und es gestaltet sich eine plateauartige Erhebung mit nur leichten Remissionen, die auf einen tiefen Schlaf hinweist. In Übereinstimmung mit der klinisch beobachteten Latenzzeit setzt auch in diesem Versuch 1 Stunde nach Verabreichung von 1,5 Voluntal ein ruhiger Schlaf ein, der sich durch eine Erhöhung der CO_2-Werte kennzeichnet.

Die Überwindung des durch die Ventile gesetzten Reizes, der vorher zur Weigerung führte, dieselben weiter zu tragen, ist, wie schon erwähnt, besonders geeignet, die Wirksamkeit eines Schlafmittels darzutun. Unser Fall stellt somit den entschiedensten von uns beobachteten Erfolg der Voluntalwirkung dar, wie wir ihn auf Grund unserer Versuche nur noch mit der Luminalwirkung vergleichen können. Es wäre nun allerdings verfehlt, Voluntal als Schlafmittel dem Luminal gleichsetzen zu wollen. Vielmehr ist an die Möglichkeit zu denken, daß das Mittel bei der verschiedenen Ätiologie der Schlaflosigkeit eine verschiedenartige Wirkung entfaltet, wie das von der Veronalgruppe beispielsweise bekannt ist.

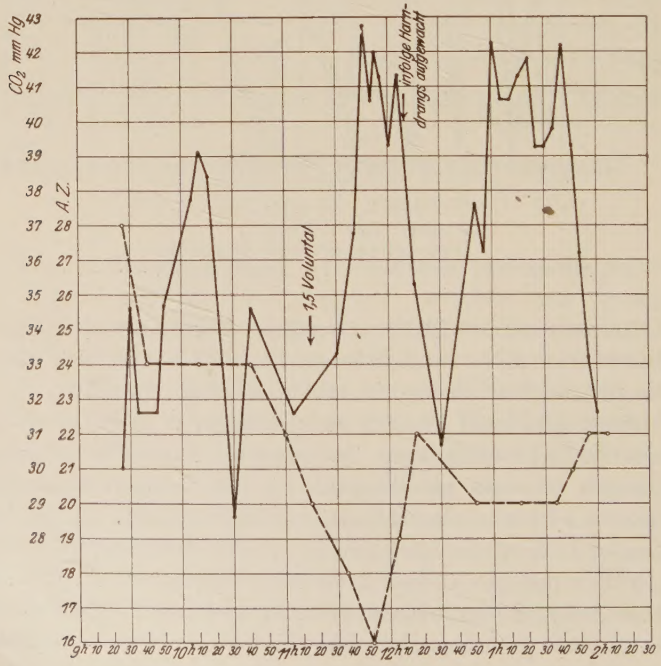

Abb. 3. Versuch III.
Abszisse: Zeit in Minuten.
Ordinate: CO_2-Spannung in mm Hg.
Alveolare CO_2-Kurve: ———. Frequenzkurve: — — —.

Zu Versuch III zogen wir einen Fall von Neurasthenie mit leichterer „nervöser" Schlafstörung heran (Alfred H.).

Hier tritt eine „initiale Zacke" am deutlichsten in Erscheinung, während die im weiteren Verlauf in großen Ausschlägen sich bewegende Kurve auf den unruhigen Schlaf hinweist. Da schließlich Schwierigkeiten hinsichtlich des Einschlafens zu bestehen schienen, wurde 11 Uhr 15 Min. 1,5 Voluntal gegeben. Vielleicht war die Verabfolgung verfrüht, da offenbar ein erster natürlicher Gipfel in Bildung begriffen war und die Atemfrequenz bereits vor der Verabreichung des Schlafmittels sank. Auch spricht die kurze Latenzzeit gegen die Annahme, diese sprunghafte Steigerung auf Voluntalwirkung allein zurückzuführen. Es ist vielmehr wahrscheinlich, daß dieser hohe, mit geringen Remissionen verlaufende Anstieg zum mindesten im späteren Verlauf auf der Summation zweier Wirkungen beruht: des natürlichen Schlafgipfels und des Voluntals. Aus seinem Schlaf wacht nämlich Patient plötzlich auf und verspürt Harndrang. Ein krasser Sturz der Kurve, der nach Beobachtungen von *Regelsberger* gerade im Zusammenhang mit dem Gefühl der Blasenfüllung besonders häufig auftritt, begleitet dieses „kritische Erwachen". Nach dem Einschlafen entsteht ein zweiter hoher Anstieg, der ebenfalls geringe Schwankungen aufweist und ähnlich wie im Versuch II als Plateau verläuft. Eine so steile Erhebung nach völligem Erwachen ließ sich für gewöhnlich nicht beobachten; sie ist wohl nur durch Voluntalwirkung zu erklären, zumal jetzt auch die schon erwähnte klinisch beobachtete Latenzzeit erreicht ist.

Es war nun naheliegend, abschließend die Wirkungsweise des Voluntals mit der eines bekannten Schlafmittels — in unserem Falle des Luminals — zu vergleichen.

Versuch IV. Rudolf B. Er klagte über allgemeine nervöse Störungen, für die sich eine organische Grundlage nicht nachweisen ließ. Die Diagnose lautet unter Würdigung des besonderen psychischen Verhaltens auf Neurasthenie.

Den Verlauf des Schlafes kennzeichnet die zu Beginn durch einschneidende Zacken sich auszeichnende Kurve, wie sie bereits in Versuch II als Ausdruck gestörten Einschlafens beschrieben wurde. Besondere Erwähnung verdient die zwischen 11 Uhr 20 Min. und 12 Uhr 15 Min. beobachtete Steigerung, die (vgl. Protokoll) bei anscheinendem Wachsein des Patienten auftrat und um so auffälliger ist, als auch die Frequenz ganz ähnlich dem normalen Schlafverlauf abnimmt. *H. Regelsberger* hat bereits auf diese eigenartige Dissoziation zwischen Bewußtseinstiefe und Alveolarkurve hingewiesen. Sie findet sich nach unseren bisherigen Erfahrungen besonders bei den an nervöser Schlaflosigkeit leidenden Individuen, weniger bei organischen Agrypnien; im normalen Schlaf Gesunder wurde sie bisher nicht beobachtet.

Nun könnte allerdings die Erhöhung der CO_2-Spannung die Reaktion des Atemzentrums auf einen Anstieg der gebundenen CO_2 im Blute darstellen zum Zwecke der Konstanterhaltung der (H^+)-Spannung. Der schnelle Wechsel — oft in wenigen Minuten — der CO_2-Spannung resp. der schnelle Abfall spricht jedoch für nervös vermittelte Schwankungen in der Erregbarkeit des Atemzentrums, da Blutveränderungen erfahrungsgemäß längere Zeit beanspruchen, um in der Alveolarspannung hervorzutreten. Übrigens dürfte es sich in allen diesen Fällen nur um ein bedingtes Wachsein, d. h. eine Einengung des Bewußtseins, sog. „Dösigkeit" handeln, denn wie schon erwähnt, ging während des CO_2-Anstiegs auch die Atemfrequenz herunter, wenn auch nicht annähernd so tief, wie im folgenden Luminalschlaf.

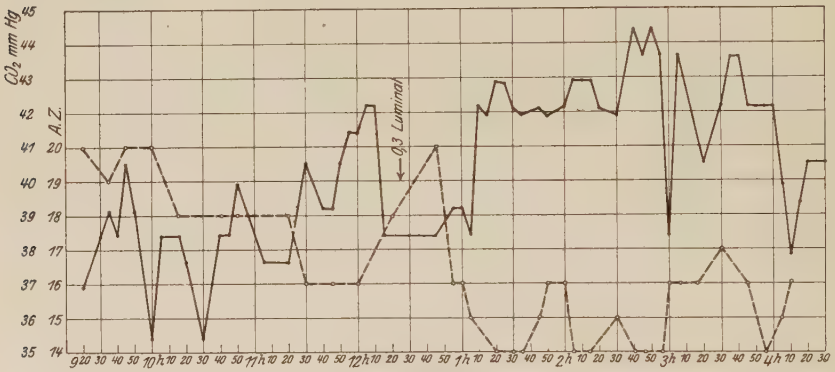

Abb. 4. Versuch IV.
Abszisse: Zeit in Minuten.
Ordinate: CO_2-Spannung in mm Hg.
Alveolare CO_2-Kurve: ———. Frequenzkurve: — — —.

Patient erhält 12 Uhr 25 Min. 0,3 Luminal. Der rapide Anstieg der alveolaren CO_2-Werte, als auch die anfänglich als Continua verlaufende, später durch eine weitere Steigerung gekrönte Kurve verraten den tiefen Schlaf.

Auch hier ist nach der Weigerung, die Ventile weiterzutragen, die Überwindung der Beschwerden ein geeigneter Anhaltspunkt zur Beurteilung eines Schlafmittels. Die Prüfung der Pupillenreaktion, die zuverlässigste Kontrolle des eingetretenen Tiefschlafes, führten wir in allen Fällen durch; jedoch durften wir sie nicht häufig wiederholen, um des Vorteils der Methode nicht verlustig zu gehen.

Die gegen Ende zu sich bildende, tief einschneidende Zacke und die große Schwankungsbreite sind oft als Vorboten des bald folgenden Erwachens aufzufassen.

Die plötzliche Zunahme der alveolaren CO_2-Spannung, die mit einem tiefen Schlaf einhergeht, ist unter den angeführten Gründen auf Luminalwirkung zurückzuführen. Im übrigen bestätigt auch hier die experimentelle Untersuchung die auf klinischem Wege erhobene Latenzzeit. Das Verhalten der Atemfrequenz ergänzt das Bild des Schlafes zu einem harmonischen Ganzen.

Aus unseren Versuchen geht hervor, daß bei Schlafstörungen die Alveolarkurve Änderungen erleidet, die bis zur völligen Entstellung der Normalkurve führen und höchstens rudimentäre Andeutungen der normalen Schlafkurve aufweisen.

Je tiefer der Schlaf ist, desto geringeren Schwankungen unterliegt die CO_2-Kurve, die schließlich als Continua verläuft; je unregelmäßiger die Alveolarkurve, desto oberflächlicher der Schlaf.

Zum Schluß erlaube ich mir, Herrn Dr. *Regelsberger* für die Anregung zur Arbeit, Einarbeitung in die Methode und vielfache Beratung und Unterstützung verbindlichst zu danken.

Zusammenfassung.

1. Es wird im Schlaf mit Hilfe von Alveolargasanalysen nach dem von *W. Trendelenburg* angegebenen Ventilverfahren gezeigt, daß 1—2 Stunden nach Verabreichung von Voluntal eine sprunghafte Steigerung der alveolaren CO_2-Spannung stattfindet, die nur auf Voluntalwirkung zurückgeführt werden kann.

2. Unsere Versuche mit Voluntal ergaben bei funktioneller Schlafstörung ausgesprochene Schlafwirkung, in einigen Fällen organischer Agrypnie noch deutliche Tiefschlafzacke.

3. Zum Vergleich wird die Wirksamkeit des Luminals geprüft, wobei die Kurve die bisherigen klinischen Erfahrungen bestätigt.

4. Bei Herzkranken mit stenokardischen Beschwerden leistete Voluntal gute Dienste, die wir seiner sedativen Wirkung zuschreiben.

Protokoll zu Versuch I vom 4./5. XI. 1924. Versuchsperson Ad. H.

9 Uhr 15 Min.	Schläft ein.
9 „ 35 „ bis 10 Uhr 35 Min.	Schläft.
9 „ 45 „	Atmung gleichmäßig tief.
10 „ 00 „	Unruhiger Schlaf; Atmung unregelmäßig. Seufzen.
10 „ 10 „	Ruhiger Schlaf.
10 „ 15 „	Apnöe, unruhig; wälzt sich hin und her. Seufzen.
10 „ 25 „	Ruhiger Schlaf.
10 „ 35 „	Apnöe; aufgewacht.
10 „ 35 „ „ 10 „ 40 „	Wach.
10 „ 45 „ „ 1 „ 30 „	Schläft.
10 „ 55 „	Schnarcht.
11 „ 05 „ „ 11 „ 25 „	Schnarcht.
11 „ 15 „	Bulbi in Schlafstellung, Pupillen eng, reagieren auf Licht.
11 „ 35 „	Apnöe, unruhig. Seufzen.
11 „ 45 „ „ 11 „ 50 „	Schnarcht.
11 „ 50 „	Apnöe, unruhig.

11	Uhr	55	Min.						Schläft ruhig.
12	„	05	„						Bulbi in Schlafstellung, Pupillen eng, reagieren auf Lichteinfall.
12	„	05	„	bis	12	Uhr	15	Min.	Schnarcht.
12	„	20	„						Schläft ruhig.
12	„	30	„						Apnöe, unruhig. Seufzen.
12	„	40	„	„	1	„	10	„	Schnarcht.
1	„	15	„						Atmung tief und gleichmäßig; ruhiger Schlaf.
1	„	30	„						Aufgewacht.
1	„	30	„	„	2	„	15	„	Wach; behauptet, nicht geschlafen zu haben.
1	„	35	„						Erhält 1,0 Voluntal.
2	„	15	„						Schläft ein; reagiert auf Flüsteranruf nicht.
2	„	30	„	„	3	„	45	„	Schläft fest; Atmung tief und gleichmäßig.
3	„	00	„						Pupillen eng, reagieren auf Licht. Bulbi in Schlafstellung.
3	„	30	„						Bulbi in Schlafstellung, Pupillen eng, reagieren auf Licht.
3	„	45	„						Unruhe; Atmung unregelmäßig; Seufzen.
3	„	55	„						Bulbi in Schlafstellung, Pupillen eng, reagieren auf Licht.
4	„	15	„						Wach; reagiert auf Anruf.

Protokoll zu Versuch II vom 12./13. XI. 1924. Versuchsperson L. L.

9	Uhr	55	Min.	Schläft ein.
10	„	00	„	Schnarcht. Atemzüge z. T. kurz und klein. Unruhiges Umherwerfen. Bulbi in Schlafstellung. Pupillen mittelweit, reagieren auf Licht.
10	„	15	„	Unruhig; bewegt die Arme; dreht sich auf die andere Seite.
10	„	30	„	Unruhig; reagiert auf Anruf.
10	„	35	„	Wach; klagt über Kopfschmerzen und Schmerzhaftigkeit der Augen.
10	„	40	„	Schläft ein.
10	„	55	„	Bewegt die Arme zum Kopf hin.
11	„	00	„	Wach; antwortet auf Fragen; hat Schmerzen in der Stirne.
11	„	05	„	Schläft; gleichmäßig tiefe Atemzüge.
11	„	20	„	Unruhe.
11	„	30	„	Gibt Antwort auf wiederholten Anruf.
11	„	35	„	Schläft ein.
11	„	45	„	Unruhig; Bulbi in Schlafstellung.
12	„	00	„	Seufzt.
12	„	10	„	Wach; klagt über Schmerzen der Stirn, der Augen und der Nase.
12	„	20	„	Erhält 1,5 Voluntal.
12	„	25	„	Wach; unruhig.
12	„	35	„	Schläft ein; Atmung unregelmäßig und ungleichmäßig.
12	„	45	„	Ventil neu eingesetzt; nicht aufgewacht, beginnt zu schnarchen.
12	„	50	„	Schnarcht.

1 Uhr 05 Min.	Atmung oberflächlich.
1 „ 15 „	Atmung tief und regelmäßig.
1 „ 25 „	Ruhiger Schlaf.
1 „ 40 „	Unruhe.
1 „ 45 „	Ventil abgefallen; neu eingesetzt; nicht aufgewacht.
1 „ 55 „	Atmung ruhig und gleichmäßig. Bulbi in Schlafstellung; Pupillen eng, reagieren auf Licht.
2 „ 05 „	Atmung tief und regelmäßig.
2 „ 15 „	Unruhig, wälzt sich hin und her.
2 „ 20 „	Entfernt die Ventile von der Nase.
2 „ 25 „	Wach; klagt über Schmerzhaftigkeit der Nase.
2 „ 30 „	Atmung tief und regelmäßig. Bulbi in Schlafstellung; Pupillen eng; reagieren auf Lichteinfall.
2 „ 35 „	
3 „ 00 „	Große Unruhe.
3 „ 10 „	Wach; streift Ventil ab.

Protokoll zu Versuch III vom 20./21. XII. 1925. Versuchsperson Alfr. H.

9 Uhr 20 Min.	Unruhig. Wach.
9 „ 25 „	Unruhig; große Atempausen.
9 „ 35 „	Apnöe.
9 „ 40 „	Wach; klagt über Kopfschmerzen.
9 „ 45 „ bis 10 Uhr 15 Min.	Schläft äußerst unruhig; wirft sich von einer Seite auf die andere.
10 „ 15 „ „ 11 „ 25 „	Wach; unruhig.
11 „ 15 „	Erhält 1,5 Voluntal.
11 „ 25 „	Schläft ein. Atmung ruhig und langsam; mitunter aussetzend.
11 „ 35 „	Schläft fest.
11 „ 40 „	Bulbi in Schlafstellung; Pupillen eng; reagieren auf Licht.
11 „ 50 „	Apnöe.
12 „ 00 „	Schlaf fest. Atmung ruhig und gleichmäßig.
12 „ 05 „	Aufgewacht; verspürt Harndrang.
12 „ 30 „	Schläft ein.
12 „ 40 „	Aufgewacht.
12 „ 50 „	Schläft.
12 „ 55 „ „ 2 „ 00 „	Schläft fest. Atmung ruhig und gleichmäßig.
1 „ 15 „	Augen in Schlafstellung, Pupillen eng, reagieren auf Lichteinfall.
1 „ 35 „	Reagiert nicht auf Anruf.
1 „ 55 „	Reagiert nicht auf Anruf.
2 „ 05 „	Ventil entfernt; wacht nicht auf, sondern schläft ruhig weiter.

Protokoll zu Versuch IV vom 10./11. I. 1925. Versuchsperson R. B.

9 Uhr 20 Min. bis 1 Uhr 00 Min.	Wach.
9 „ 40 „	Wach; Atmung ruhig und gleichmäßig.
10 „ 10 „	Wach; Atmung regelmäßig.
10 „ 45 „	Klagt über Kopfschmerzen; unruhig.

11 Uhr	20 Min.			Unruhig.
11 „	45 „			Klagt über Kopfschmerzen.
11 „	55 „			Klagt über Kopfschmerzen.
12 „	00 „			Unruhig.
12 „	20 „			Aufgeregt, weil er nicht zum Schlafen kommt; möchte das Ventil abstreifen.
12 „	25 „			Erhält 0,3 Luminal.
12 „	40 „			Wach.
12 „	55 „			Atmung ungleichmäßig; unruhig.
1 „	00 „			Schläft ein.
1 „	10 „	bis	2 Uhr 40 Min.	Fester Schlaf.
1 „	20 „			Atmung ruhig und gleichmäßig; verlangsamt.
2 „	10 „			Bulbi in Schlafstellung; Pupillen mittelweit, reagieren auf Licht.
2 „	40 „			Unruhig.
2 „	45 „			Bewegt sich, schlägt Augen auf; antwortet verworren auf Fragen, schläft sofort wieder ein.
2 „	55 „			Bulbi in Schlafstellung; Pupillen mittelweit, reagieren auf Licht.
3 „	05 „			Schlaf wird unruhig.
3 „	20 „			Unruhiger Schlaf.
3 „	30 „			Aufgewacht. Reagiert auf Anruf.
3 „	40 „			Unruhig.
4 „	00 „			Wach; atmet unregelmäßig; unruhig.
4 „	30 „			Wach; unruhig.

Literatur.

[1]) *Baß, E.*, und *K. Herr*, Untersuchungen über die Erregbarkeit des Atemzentrums im Schlaf (gemessen an der Alveolarspannung der Kohlensäure). Zeitschr. f. Biol. **75**, H. 5/6. 1922. — [2]) *Biach, P.*, Wien. med. Wochenschr. 1923, Nr. 28. — [3]) *Endres, G.*, Atmungsregulation u. Blutreaktion im Schlaf. Biochem. Zeitschr. **142**, H. 1/2. 1923. — [4]) *Fuchs, A.*, Wien. med. Wochenschr. 1923, Nr. 27. — [5]) *Hanse, A.*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 8. — [6]) *Hirschfeld, H.*, Med. Klin. 1923, Nr. 15. — [7]) *Mattauschek*, Wien. med. Wochenschr. 1923, Nr. 26. — [8]) *v. Miltner, Th.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 3. — [9]) *Regelsberger, H.*, in L. R. Müller, Die Lebensnerven, Kap. Vegatatives Nervensystem und Atmung. — [10]) *Regelsberger H.*, Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung. 1924, Nr. 2. Ausführliche Publikation in Vorbereitung. — [11]) *Renner, A.*, Über Schlafmittel und ihre Wirkungen (einschließlich Nebenwirkungen und Vergiftungen). Ergebn. d. inn. Med. **23**. — [12]) *Schuh, L.*, Therapie d. Gegenw. 1923, Nr. 4. — [13]) *Straub, H.*, Über Schwankungen in der Tätigkeit des Atemzentrums, speziell im Schlaf. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **117**. 1915. — [14]) *Straub, H.*, Störungen der physikalisch-chemischen Atmungsregulation. Ergebn. d. inn. Med. **25**. — [15]) *Trendelenburg, W.*, Zur Methodik der Gewinnung von Aveolarluft. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **14**, H. 5/6. 1921. — [16]) *Trömner, E.*, Das Problem des Schlafes. Wiesbaden 1912, J. F. Bergmann. Hier auch ältere Literatur. — [17]) *Umber, F.*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 10. — [18]) *Willstätter R., W. Straub*, und *A. Hauptmann*, Über Voluntal, ein Neues Schlafmittel. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 48.

Druckfehlerberichtigung.

Seite 6, Zeile 17: „setzen“ statt „ersetzen“;
„ 12, „ 3: „12 Uhr 20 Min.“ statt „11 Uhr 20 Min.“

Lebenslauf.

Ich, *Adolf Wilhelm Greve*, wurde geboren am 16. November 1900 zu Alsdorf, Kreis Aachen, als Sohn des verstorbenen praktischen Arztes Dr. med. *Wilhelm Greve* und seiner Frau *Maria, geb. Baum.* Nach vierjährigem Besuch der Volksschule kam ich aufs Gymnasium und erhielt am 19. Dezember 1919 am Kaiser Karls-Gymnasium zu Aachen das Reifezeugnis. Darauf widmete ich mich dem Studium der Medizin an den Universitäten Bonn, Tübingen und Erlangen. Das Physikum bestand ich am 1. August 1923 in Tübingen, das Staatsexamen am 17. Januar 1926 in Erlangen.